

No English title available.

Patent Number: FR2757059
Publication date: 1998-06-19
Inventor(s): BOUSSEAU ANNE; ROY CHRISTINE
Applicant(s): RHONE POULENC RORER SA (FR)
Requested Patent: FR2757059
Application Number: FR19960015287 19961212
Priority Number(s): FR19960015287 19961212
IPC Classification: A61K31/44
EC Classification: A61K31/437, A61K31/4439, A61K45/06
Equivalents: AU5487298, WO9825612, ZA9711168

Abstract

The invention concerns the application of pyrrole derivatives of general formula (I) in which Het represents a condensed cycle with pyrrole such that it forms a pyrrothiazole cycle, tetra-hydro-5, 6, 7, 8-indolizine, di-hydropyrrolothiazine or di-hydropyrrolizine; R1 is a carboxamide, cyano, carboxy, acyl or imidazolylcarbonyl radical; R2 is a halogen atom, or a cyano, alkyl, alkyloxy, alkylene, tri- halogenomethyl radical; R3 is H or halogen, or an alkyl or hydroxy radical, and Het' is a pyridyl, pyridyl N-oxide or thiazolyl radical, the alkyl radicals, linear or branched, containing 1 to 4 carbon atoms and the alkylene radicals, linear or branched, containing 2 to 4 carbon atoms, for preparing a medicine for the treatment or prevention of diseases in which a virus of the herpes family is involved.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 757 059
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : 96 15287
(51) Int Cl⁶ : A 61 K 31/44

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 12.12.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 19.06.98 Bulletin 98/25.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : RHONE POULENC RORER SA
SOCIETE ANONYME — FR.

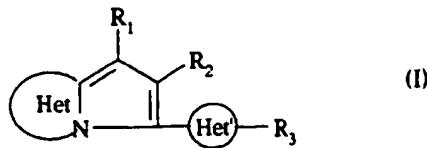
(72) Inventeur(s) : BOUSSEAU ANNE et ROY
CHRISTINE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DES DERIVES DU PYRROLE.

(57) Application des dérivés du pyrrole de formule générale (I) dans laquelle Het représente un cycle condensé avec le pyrrole tel qu'il forme un cycle pyrrolothiazole, tétrahydro-5,6,7,8-indolizine, dihydropyrrolothiazine ou dihydropyrrolizine, R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, acyle ou imidazolylcarbonyle, R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcényle, trihalogénométhyle, R₃ est H ou halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy, et Het' est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle, les radicaux alcoyle, droits ou ramifiés, contenant 1 à 4C et les radicaux alcényle, droits ou ramifiés, contenant 2 à 4C, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie des affections dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès.



FR 2 757 059 - A1

NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DES DERIVES DU PYRROLE

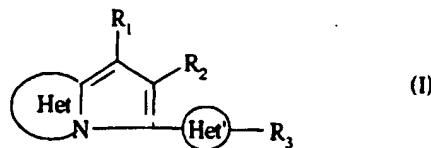
La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique des dérivés du pyrrole dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des 5 herpès.

La famille des herpès est à l'origine de nombreuses affections dont certaines peuvent être très graves. Elle comprend les Herpès simplex, le varicella-zoster, le cytomégalovirus et le virus d'Epstein-Barr. L'Herpès simplex peut varier de formes bénignes comme l'herpès labial 10 aux formes plus sérieuses comme l'herpès génital et peut même être responsable d'encéphalites mettant la vie du patient en danger. Le varicella zoster est le virus responsable de la varicelle et du zona, il peut également être à l'origine d'affections plus graves parmi 15 lesquelles des encéphalites. Les infections à cytomégalovirus sont en général asymptomatiques chez les sujets sains, mais peuvent devenir la cause d'infections ophthalmiques graves (rétinites) pouvant conduire à la cécité, ou la cause de morbidité et de mortalité chez des sujets immunodéprimés (malades atteints du SIDA ou de toute autre 20 immunodéficience, par exemple après transplantation d'organes ou après chimiothérapie anticancéreuse) ou de pneumopathies. Le cytomégalovirus est également responsable de manifestations cliniques sévères pour le foetus ou le nouveau-né dans le cas d'une primo-infection pendant la grossesse ou lors de la transfusion de sang 25 séropositif à un nouveau-né séronégatif.

Jusqu'à présent les seuls traitements existants sont susceptibles d'entraîner de sérieux effets secondaires. De plus pour certaines de ces formes virales les traitements sont la plupart du temps utilisables seulement par voie intraveineuse et sont indispensables pendant la vie entière de l'individu.

30 Dans les demandes européennes EP 118 321, EP 147 317 et EP 124 384 et dans la demande française 2 539 417 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant une activité antithrombotique ou servant d'intermédiaires pour la préparation de dérivés antithrombotiques.

Plus particulièrement, les dérivés du pyrrole utiles selon la présente invention répondent à la formule générale :



5 dans laquelle

- Het représente un cycle condensé avec le pyrrole tel qu'il forme un cycle pyrrolothiazole, tétrahydro-5,6,7,8-indolizine, dihydro-pyrrolothiazine ou dihydropyrrrolizine,
- R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, acyle ou 10 imidazolylcarbonyle
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcényle, trihalogénométhyle,
- R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy, et
- 15 - Het' est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyde,

les radicaux alcoyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone.

La présente invention concerne l'application des dérivés du pyrrole de formule générale (I) à la préparation d'un médicament destiné au 20 traitement des affections dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès.

L'action des dérivés de formule générale (I) sur les virus de la famille des herpès a été mise en évidence dans la technique décrite 25 par NEYTS et coll., *Virology*, 179, 41-50 (1990) ; Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 10, 1026-1033 (1991) ; ou dans la technique décrite par Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 11, 143-151 (1992).

La technique employée consiste dans la mesure de l'effet cytopathogène du virus et de sa protection par utilisation des produits de formule générale (I). L'activité antivirale est appréciée par la mesure de la CI_{50} (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'effet cytopathogène induit par le virus).

A titre d'exemple, les résultats obtenus dans cette technique pour 3 produits répondant à la formule générale (I), sont donnés ci-après :

L'activité sur cytomégalovirus a été étudiée sur les souches Davis et AD-169 :

N° de l'exemple	AD-169 CI_{50} (μ g/ml)	Souche Davis CI_{50} (μ g/ml)
1	0,001	0,006
2	0,2	0,05
3	1,2	1
4	0,5 0,09	0,2 0,05
5	0,37 0,2	0,14 0,08
6	0,5 1,25	0,1 0,14
7	0,2 0,5	0,086 0,1
8	0,8 1,0	0,2 0,12

L'activité sur Herpès simplex a été étudiée sur la souche d'Herpès simplex HSV-1 (souche KOS) et HSV-2 (souche Lyons) sur des cellules HEL :

N° de l'exemple	Souche HSV-1 CI ₅₀ (µg/ml)	Souche HSV-2 CI ₅₀ (µg/ml)
1	0,1 µg/ml	0,2 µg/ml

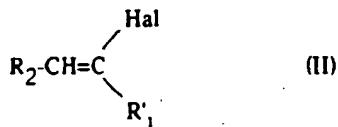
Tableau II

Par ailleurs, aucun produit ne manifeste d'effet toxique à la dose de 200 mg/kg.

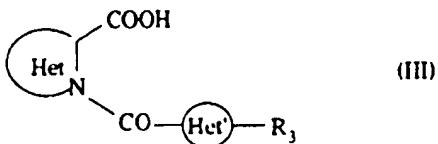
5 L'utilisation des dérivés du pyrrole de formule générale (I) pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prophylaxie des affections provoquées par un virus de la famille des herpès est particulièrement intéressante du fait de son application dans de nombreuses maladies virales, notamment varicelle, zonas, infections ophthalmiques, herpès labial, herpès génital, encéphalites, hépatites 10 (à cytomégolovirus) ou dans la prophylaxie de l'infection ou de la réactivation virale.

La préparation des produits de formule générale (I) s'effectue selon les méthodes décrites dans les demandes de brevets citées ci-dessus notamment selon les méthodes décrites dans la demande européenne 15 EP 147 317 ou selon les exemples qui suivent, ou par analogie avec ces méthodes.

On fait agir un dérivé acrylique de formule générale :



20 dans laquelle R_2 est défini comme précédemment à l'exception de représenter un atome d'halogène ou un radical alcényle, R' est un radical cyano et Hal est un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, sur un acide de formule générale :



dans laquelle Het, Het' et R₃ sont définis comme précédemment, puis hydrolyse le produit obtenu en amide selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, et le cas échéant effectue l'halogénéation du produit obtenu, si l'on veut obtenir un dérivé du 5 pyrrole de formule générale (I) dans lequel R₂ est un atome d'halogène.

La réaction du produit de formule générale (II) avec l'acide de formule générale (III) s'effectue généralement dans l'anhydride acétique à une température comprise entre 80 et 130°C.

10 L'hydrolyse en amide s'effectue selon les méthodes connues, notamment par chauffage en milieu alcalin dans un solvant organique comme par exemple le t.butanol à une température comprise entre 30 et 85°C, ou en milieu acide concentré à une température comprise entre 20 et 100°C.

15 L'hydrolyse en acide s'effectue selon les méthodes connues, notamment en milieu basique dans un alcool à haut point d'ébullition par exemple en présence de potasse dans l'éthylèneglycol, à une température comprise entre 100°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

20 La transformation de la fonction acide en un radical imidazolé s'effectue dans un solvant comme le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20 et 40°C.

La réaction subséquente d'halogénéation peut être mise en oeuvre par réaction du N-halogénosuccinimide correspondant, suivie de la 25 réduction du dérivé dihalogéné obtenu.

L'oxydation du radical pyridyle s'effectue par toute méthode d'oxydation qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on opère au moyen d'un peracide comme l'acide m.chloroperbenzoïque, en milieu alcoolique (éthanol par exemple).

30 Les exemples suivants illustrent la préparation de produits utiles selon l'invention.

Exemple 1

Un mélange de 11 g de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile, préparé comme décrit dans la demande de brevet européen EP 124383, et de 6,6 g de N-chlorosuccinimide dans 220 cm³ de 1,2-dichloroéthane est agité à une température voisine de 20°C, 5 pendant environ 5 jours. On ajoute au mélange réactionnel 100 cm³ d'eau. La phase organique est ensuite séparée et la phase aqueuse extraite par 50 cm³ de 1,2-dichloroéthane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 50 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de 10 magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C, pour donner un résidu solide (11,95 g). Ce résidu est chromatographié sur une colonne de 6 cm de diamètre contenant 250 g de silice (0,04-0,0063). On élue avec un mélange 15 50/50 en volume de cyclohexane et d'acétate d'éthyle sous une pression totale de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,5 g d'un mélange contenant environ 80 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile, 15 % 20 molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 5 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carbonitrile, sous forme d'une poudre blanche fondant à 145°C.

Une suspension de 3,45 g d'un mélange contenant environ 80 % molaire 25 de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile, 15 % molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 5 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carbonitrile, préparé à partir de 3,75 g 30 d'hydroxyde de potassium en pastilles dans 70 cm³ de t.butanol est chauffée à 100°C pendant 18 heures. Le t.butanol est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 300 cm³ d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Un insoluble est filtré et lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther éthylique. On obtient ainsi 2,4 g d'un 35 mélange contenant environ 85 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide, 10 % molaire de

3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide et 5 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide, sous forme d'une poudre blanche fondant à 235°C.

Une quantité de 2,3 g d'un mélange, contenant environ 85 % molaire de 5 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide, 10 % molaire de 3-(pyridin-3-yl) 5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide et 5 % molaire de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide, sont hydrogénés sous pression (1 atmosphère), à une température proche de 20°C, dans 70 cm³ 10 d'éthanol absolu, en présence de 0,23 g de palladium sur charbon à 10 %, pendant trois heures. On obtient ainsi, après trois battages successifs du résidu final, au reflux de 20 cm³ d'acétonitrile, 1,4 g de 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide, sous forme d'une poudre beige fondant à 240°C.

15 Exemple 2

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 1 à partir de 2,12 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 1,69 g d'une solution aqueuse d'hydroxyde de 20 potassium. On obtient ainsi 0,72 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C.

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé à partir de 19,3 g d'un mélange d'environ 35 % molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 65 % molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-2-carbonitrile et de 36,6 g de chlorure de sulfonyl isocyanate. Le mélange est porté au reflux pendant 1 heure puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est hydrolysé par 150 cm³ d'eau 30 et amené à pH 8-9 par de l'hydrogénocarbonate de sodium. 100 cm³ de dichlorométhane sont ajoutés et le mélange est maintenu sous agitation pendant 8 heures puis filtré. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 300 cm³ de dichlorométhane puis les phases organiques sont

lavées par 2 fois 150 cm³ d'eau. Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est chromatographié sur une colonne de 5,6 cm de diamètre contenant 200 g de silice (0,02-0,04).
5 On élue avec de l'acétate d'éthyle sous une pression totale de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 4,3 g d'un solide jaune qui est recristallisé dans 15 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi
10 2,8 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

La préparation du mélange d'environ 35 % molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 65 % molaire de 3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-2-carbonitrile est décrit
15 dans la demande de brevet européen 124384.

Exemple 3

Le 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé à partir de 39,66 g de sel de sodium de l'acide N-(2-méthylnicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique et 14,1 g de 2-chloroacrylonitrile. L'addition provoque une montée de la température de 20°C à 28°C, et le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure à température ambiante. 45 cm³ de triéthylamine sont ajoutés ensuite goutte à goutte et la température augmente jusqu'à 35°C. La solution est maintenue sous agitation pendant 8 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau, la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide obtenu est recristallisé dans 30 cm³ d'isopropanol. On obtient ainsi 19,38 g de 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc fondant à 154°C.

Le 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 1 à partir de

23,3 g de 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 33 g d'hydroxyde de potassium. On obtient ainsi 21,85 g de 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C.

5 Un mélange de 21,85 g 3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide et 34,24 g de N-chlorosuccinimide dans 1,5 litre d'acétonitrile est agité au reflux de l'acétonitrile pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute 200 cm³ d'une solution saturée 10 d'hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité est filtré sur verre fritté n°4, lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau et séché. Le solide obtenu est chromatographié sur une colonne de 8,5 cm de diamètre contenant 1,7 kg de silice (0,02-0,04). On élue avec un mélange 95/5 en volume de dichlorométhane et de méthanol sous une pression totale de 1,5 bar 15 et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 5,6 g d'un solide brun qui est recristallisé dans 250 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 15,42 g de 2,7-dichloro-3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 223°C.

A une solution de 3 g de 2,7-dichloro-3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide dans 250 cm³ d'éthanol, on ajoute 25 cm³ d'acide acétique. On additionne ensuite 500 mg de palladium sur charbon à 10 % dans 10 cm³ d'éthanol. Le mélange est purgé par de 25 l'argon et on laisse barboter de l'hydrogène pendant 1 heure 30. Le mélange est ensuite purgé à l'argon pendant 2 heures puis filtré sur verre fritté n°4. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 300 cm³ d'eau (pH-4) puis le mélange est alcalinisé par une solution saturée en 30 hydrogénocarbonate de sodium (pH-8). Le précipité blanc obtenu est filtré sur verre fritté n°4 et lavé avec 2 fois 20 cm³ d'eau. On obtient 2,69 g d'un solide blanc qui est filtré sur une colonne de 3,6 cm de diamètre contenant 45 g de silice (0,02-0,04). On élue par un mélange de dichlorométhane/méthanol 90/10 en recueillant des 35 fractions de 10 cm³. Les fractions de 7 à 16 sont réunies et

concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,37 g d'un solide jaune pâle qui est recristallisé dans 40 cm³ d'isopropanol. On obtient ainsi 0,945 g de 2-chloro-3-(2-méthylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc 5 fondant à 195°C.

Le sel de sodium de l'acide N-(2-méthylnicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique est préparé de la façon suivante :

On opère à partir de 56,24 g de N-(2-méthylnicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle et 8 g de soude. Le mélange réctionnel est 10 concentré sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu obtenu est repris dans 300 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Un précipité blanc est filtré et redissout dans 250 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane puis elle est concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 100 cm³ d'oxyde 15 d'isopropyle et laissé sous agitation pendant 8 heures. L'insoluble est filtré, on obtient ainsi 39,66 g de sel de sodium de l'acide N-(2-méthylnicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 150°C.

Le N-(2-méthylnicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle est 20 préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 82,4 g de pipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans 500 cm³ de dichlorométhane on ajoute 150,8 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 60,3 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. La solution reste laiteuse et 45 g d'acide 25 méthylnicotinique sont ajoutés. La solution devient limpide et on additionne 161 cm³ de triéthylamine. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante toute une nuit. On hydrolyse le mélange avec 1 litre d'eau et la phase organique est lavée par 2 fois 1 litre d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de 30 magnésium et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 900 g de silice (0,04-0,02). On élue par de l'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions

homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 81,86 g de N-(2-méthylénicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile incolore ($R_f=0,21$; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant 5 acétate d'éthyle).

Exemple 4

Le 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 3 mais à partir de 10 g de sel de sodium de l'acide N-(2-chloronicotinoyl)-10 pipéridine-2-carboxylique et 5,94 g de 2-chloroacrylonitrile. On obtient ainsi 6,6 g de 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme de poudre blanche fondant à 164°C.

Le 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide est préparé à partir de 10,3 g de 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 200 cm³ d'acide chlorhydrique ($d=1,19$). Le mélange est porté à 90°C pendant 7 heures. Après refroidissement le mélange est neutralisé pH-7 avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Un précipité est 20 filtré et lavé par 2 fois 200 cm³ d'eau. Il est ensuite chromatographié sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 500 g de silice (0,04-0,02). On élue par un mélange 97/3 en volume de dichlorométhane et méthanol sous une pression totale de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions homogènes sont 25 réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 9,36 g de 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre blanche fondant à 198°C.

Un mélange de 4,1 g de 3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide et 6,3 g de N-chlorosuccinimide dans 1 litre 30 d'acetonitrile est agité au reflux de l'acetonitrile pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute 200 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité est filtré sur verre

fritté n°4, lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau et séché. Le solide obtenu est chromatographié sur une colonne de 8,5 cm de diamètre contenant 1,7 kg de silice (0,02-0,04). On élue avec un mélange 95/5 en volume de dichlorométhane et de méthanol sous une pression totale de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 80 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 1,4 g d'un solide qui est recristallisé dans 80 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 0,84 g de 2,7-dichloro-3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 262°C.

A une solution de 2,8 g de 2,7-dichloro-3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide dans 300 cm³ d'éthanol, on additionne ensuite 500 mg de palladium sur charbon à 10 % dans 10 cm³ d'éthanol. Le mélange est purgé par de l'argon et on laisse barboter de l'hydrogène pendant 6 heures. Le mélange est ensuite purgé à l'argon pendant 2 heures puis filtré sur verre fritté n°4. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 300 cm³ d'eau (pH-2) puis le mélange est alcalinisé par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium (pH-8). Le précipité blanc obtenu est filtré sur verre fritté n°4 et lavé avec 2 fois 20 cm³ d'eau. On obtient 2,19 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans 20 cm³ d'isopropanol. On obtient ainsi 1,91 g de 2-chloro-3-(2-chloropyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 179°C.

25 Exemple 5

Le 6-chloro-5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,45 g de 5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carboxamide et 0,29 g de N-chlorosuccinimide. On obtient ainsi 0,27 g de produit attendu sous forme de poudre crème qui fond à 215°C.

Le 5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carboxamide peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension de 2,5 g de 5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carbonitrile et de 3,4 g d'hydroxyde de potassium en pastilles dans 25 cm³ de tertio butanol est chauffée à reflux pendant 2 heures. Le mélange est ensuite refroidi à environ 25°C et dilué avec 50 cm³ 5 d'eau, on observe alors une lente cristallisation. Après 15 heures les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'eau et séchés à l'air. On obtient ainsi 1,14 g de 5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carboxamide sous forme d'un solide blanc qui fond à 210°C.

Le 5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrrolizine-7-carbonitrile est préparé 10 par la méthode décrite à l'exemple 1, à partir de 5,0 g de N-nicotinoylproline et 2,19 g de 2-chloroacrylonitrile. On obtient ainsi 2,6 g de produit attendu sous forme d'un solide beige fondant vers 136°C.

Exemple 6

15 Le 7-méthyl-6-(2-chloropyridin-3-yl)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-c]-1,3-thiazine-8-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 3,2 g de 7-méthyl-6-(2-chloropyridin-3-yl)-4H-1,2-dihydro-pyrrolo[1,2-c]-1,3-thiazine-8-carbonitrile. On obtient ainsi 0,7 g de 20 7-méthyl-6-(2-chloropyridin-3-yl)-4H-1,2-dihydro-pyrrolo[1,2-c]-1,3-thiazine-8-carboxamide sous forme de poudre beige clair fondant à 215°C.

Le 7-méthyl-6-(2-chloropyridin-3-yl)-4H-1,2-dihydro-pyrrolo[1,2-c]-1,3-thiazine-8-carbonitrile est préparé comme décrit dans l'exemple 3 à partir de 14,3 g d'acide N-(2-chloronicotinoyl)-3,4,5,6-tétrahydro-25 1,3-thiazine-4-carboxylique et de 10 g de 2-chlorocrotononitrile. On obtient ainsi 3,8 g de 7-méthyl-6-(2-chloropyridin-3-yl)-4H-1,2-dihydro-pyrrolo[1,2-c]-1,3-thiazine-8-carbonitrile sous forme de poudre crème fondant à 168°C.

30 L'acide N-(2-chloronicotinoyl)-3,4,5,6-tétrahydro-2H-1,3-thiazine-4-carboxylique est préparé par la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 118321, mais à partir de 16 g de N-(2-chloronicotinoyl)-3,4,5,6-tétrahydro-2H-1,3-thiazine-4-éthylcarboxylate. On obtient ainsi 12,7 g d'acide N-(2-chloronicotinoyl)-

3,4,5,6-tétrahydro-2H-1,3-thiazine-4-carboxylique sous forme de poudre blanche fondant à 200°C.

Le N-(2-chloronicotinoyl)-2H-3,4,5,6-tétrahydro-1,3-thiazine-4-carboxylate d'éthyle est préparé par la méthode décrite dans la 5 demande de brevet européen EP 118321, mais à partir de 16,5 g de chlorhydrate de 2H-3,4,5,6-tétrahydro-1,3-thiazine-4-carboxylate d'éthyle et 18,8 g d'acide 2-chloronicotinique. On obtient ainsi 8,2 g de N-(2-fluoronicotinoyl)-2H-3,4,5,6-tétrahydro-1,3-thiazine-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile jaune claire utilisé tel quel 10 dans la réaction suivante.

Le chlorhydrate de 2H-3,4,5,6-tétrahydro-1,3-thiazine-4-carboxylate d'éthyle est décrit dans la demande de brevet européen EP 118321.

La présente invention concerne l'obtention d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dans lesquelles 15 interviennent un/des virus de la famille des herpès, contenant un dérivé du pyrrole de formule générale (I), éventuellement sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont capables de 20 réduire la progression vers la maladie ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés.

Elles sont également susceptibles d'empêcher ou de ralentir, chez des sujets immunodéprimés, l'évolution des sujets infectés par un virus de la famille des herpès vers un stade aggravé de la maladie. Bien 25 entendu, dans le cas de traitement chez des immunodéprimés, la constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif de ces sujets.

Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique ou rectale.

30 Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, dès

suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour l'administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. 15 Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que des diluants, par 20 exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour l'administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions 25 peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires 30 ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques .. des polyéthylèneglycols.

D'une manière générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et des facteurs propres au produit et au sujet à traiter. Généralement chez l'adulte les doses sont comprises entre 25 et 2000 mg par jour.

5 Il a de plus été montré que les dérivés du pyrrole de formule générale (I) manifestent un effet de synergie lorsqu'ils sont associés à d'autres agents anti-viraux actifs sur les virus de la famille des herpès. La présente invention concerne également les associations constituées d'un dérivé du pyrrole de formule générale
10 (I), et d'un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès, éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les agents connus pour leur activité sur les virus de la famille des herpès qui peuvent être associés sont choisis parmi des agents
15 compatibles et inertes vis à vis du dérivé du pyrrole de formule générale (I). A titre non limitatif ces agents sont choisis par exemple parmi le cidofovir, le ganciclovir, le foscarnet, le GS930, le 1263W94

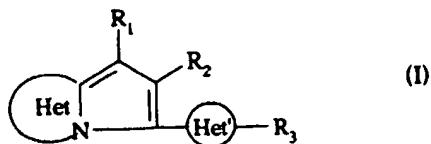
20 L'exemple suivant donné à titre non limitatif illustre une composition selon l'invention.

Exemple

- 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxamide	25	mg
- Stéarate de magnésium : 1%.....	2	mg
25 - ACDISOL : 1%.....	2	mg
- Silice colloïdale : 0,5%.....	1	mg
- Lactose	170	mg

REVENDICATIONS

1 - Application d'un dérivé du pyrrole de formule générale :



dans laquelle

5 - Het représente un cycle condensé avec le pyrrole tel qu'il forme un cycle pyrrolothiazole, tétrahydro-5,6,7,8-indolizine, dihydro-pyrrolothiazine ou dihydropyrrolizine,

- R_1 est un radical carboxamide, cyano, carboxy, acyle ou imidazolylcarbonyle,

10 - R_2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcényle, trihalogénométhyle,

- R_3 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy, et

- Het' est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle

15 - les radicaux alcoyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie des affections dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès.

20 - 2 - Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement préventif et/ou curatif des affections dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès, caractérisé en ce que l'on mélange un produit tel que défini dans la revendication 1 avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

25 - 3 - Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que

l'on utilise une association d'un dérivé du pyrrole défini comme dans la revendication 1 avec un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès, éventuellement en combinaison avec des excipients inertes et pharmaceutiquement acceptables.

5 4 - Associations d'un dérivé du pyrrole défini comme dans la revendication 1 avec un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès, éventuellement en combinaison avec des excipients inertes et pharmaceutiquement acceptables.

REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 536185
FR 9615287

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	WO 93 05047 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 18 Mars 1993 * le document en entier * ---	1-4
A,D	EP 0 147 317 A (RHONE POULENC SANTE) 3 Juillet 1985 * le document en entier * -----	1-4
1		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K
	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	26 Août 1997	Trifilieff-Riolo, S
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrête-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire		